

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зархин И.Б. Очерки из истории отечественной фармации 18 и первой половины 19 века. М.Медгиз, 1956 с. 38-39.
2. Сало В.М. Аптекарский приказ во второй половине XVIII века. М. "Фармация", 1972, №3 с.58-59.
3. Сало В.М. Аптечное законодательство в России XVIII века, М. "Фармация", 1982, № 2.
4. Сало В.М. Деятельность земств по лекарственному обеспечению, М. "Фармация", 1982, № 2 с.61-64.
5. Сало В.М. Порядок открытия аптек и отпуска лекарств в первой половине XIX века, "Фармация", 1992, № 1.
6. Российская Фармакопея, 4-ое издание, Санкт-Петербург, 1891г. с.7-10, 683-391.
7. Сало В.М. От фармацевтического отдела до Главного аптечного управления, М. "Фармация", 1995г., № 4 с.69-72.
8. Т.А.Дорофеева, Т.А. Сафронова Проблемы рецептурного отпуска лекарственных средств, Минск, "Рецепт", 2000, № 6, с. 30-32.

## SUMMARY

*Safronova T.A., Dorofeeva T.A., Fidelman F.I.*

### THE ESTABLISHMENT AND THE DEVELOPMENT OF THE DELIVERY MEDICINES ACCORDING TO THE PRESCRIPTIONS

Historical aspects of the delivery of medicines were described beginning from their origin to the present day.

**В.М. Царенков**

## ОАО «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ» – РЕАЛЬНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

г. Минск

*Открытое акционерное общество (ОАО) «Белмедпрепараты» – одно из крупнейших фармацевтических предприятий Республики Беларусь.*

В состав ОАО «Белмедпрепараты» входит два завода: завод медицинских препаратов (создан в 1929 году) и завод эндокринных препаратов (образован в 1959 году), включающих 14 цехов, из которых 8 основных технологических и 6 вспомогательных, общей производственной площадью 34,7 тыс. м<sup>2</sup>. Общая численность работающих составляет 2800 человек.

В настоящее время ОАО «Белмедпрепараты» представляет собой многостадийное производство, включающее микробиологический и химический методы синтеза субстанций, радиационно-химические и мембранные технологии, экстракционные и хроматографические методы разделения, а также производство готовых лекарственных форм в виде твердых и мягких желатиновых капсул, таблеток с различным покрытием, инъекционных растворов, лиофильно высушенных препаратов, мазей, сиропов. На предприятии производятся также препараты для

ветеринарии, кормовые и пищевые добавки и косметические средства.

Предприятие выпускает широкий спектр препаратов различных фармако-терапевтических групп. Это, прежде всего, препараты, производство которых предприятие осваивало в годы становления фармацевтической промышленности СССР (антибиотики, производство которых начато с 1949 года, кровезаменители, которые начали производить с 1959 года, эндокринные и гормональные препараты), а с 1990 года начато производство стрептокиназы по лицензии фирмы Behring werke.

Активная реструктуризация производства началась с середины 90-х годов, в течение нескольких лет было освоено свыше 200 новых лекарственных препаратов различных групп, внедрены новые высокоэффективные технологии, которые позволяют выпускать препараты на уровне мировых стандартов. Создано производство высокоочищенных инсулинов, соответствующее международным требованиям GMP. Разработано и освоено 5 лекарственных форм инсулинов, в том числе 4 пролонгированные формы. Введен в эксплуатацию участок стерильной расфасовки антибиотиков. В рамках Бельгийской кредитной линии реализован проект "Организация производства препаратов в ампульной форме", основной целью которого является производство высоколиквидных инъекционных препаратов.

Расширено производство и номенклатура инъекционных препаратов (овомин, дитилин ацетилцистеин, корнетин хлорид, мукосат).

ОАО «Бедмедпрепараты» выпускает кровезаменители различной функциональной направленности – гемодинамические, антианемические, дезинтоксикационные, препараты парентерального питания, корректоры водно-солевого равновесия, диуретики и др. Потребность стран СНГ в кровезаменителях обеспечена лишь на 30-35 %. Рост объемов производства в последние 2 года немного снизился в связи с ухудшением реализации данных препаратов. Мы считаем необходимым решение вопроса о полном обеспечении практического здравоохранения Беларуси инфузионными растворами заводского изготовления, прошедших все стадии контроля, и прекращения использования инфузионных растворов, изготавливаемых в аптеках.

Семь лет назад в январе 1994 года на предприятии создан Научно-фармацевтический центр, в структуру которого входят 9 научно-исследовательских лабораторий и производственный участок. В их составе работают специалисты в области биологии, химии, биотехнологии, фармации, фармакологии. Среди них 4 доктора и 12 кандидатов наук. НФЦ участвует в выполнении 15 заданий по Государственным научно-техническим программам «Лекарственные препараты», «Государственные стандарты», «Промышленная биотехнология».

НФЦ предприятия проведены фундаментальные исследования по изучению закономерностей радиационных превращений декстрана и других додисахаридов. Итогом работы явилось создание и освоено промышленный выпуск новых гемокорректоров на основе радиационно-модифицированных полисахаридов и их металлокомплексов – полифункциональных кровезаменителей неорондекс, рондферрин, противоанемического средства спейсферрон<sup>1</sup>. Готовится к выпуску дезинтоксикационный препарат микродез. Успешно завершены клинические испытания нового полифункционального кровезаменителя на основе ферментативно расщепляемого полисахарида пуллулана – Ладпулин.

Проведен комплекс исследований в области химии и технологии нуклеиновых кислот, в результате которых разработаны технологии получения дрожжевой рибонуклеиновой кислоты, технологии ее ферментативного и химичес-

кого гидролиза с получением индивидуальных рибонуклеозидов. Разработаны методы получения модифицированных нуклеозидов и их производных с использованием методов химического синтеза и биотрансформации. В результате созданы технологии производства субстанций препаратов фосфаден (аденозинмонофосфат), тиогуанин, меркаптопурин, цитарабин, циклоцитидинмонофосфат.

Производится ряд противоопухолевых препаратов. Завершены клинические испытания нового противоопухолевого средства для фотодинамической терапии – фотолон. Благодаря этой уникальной разработке создан фотосенсибилизатор на основе хлорина E<sub>6</sub>, применение которого позволяет за один сеанс удалять раковые опухоли и метастазы, а также осуществлять их диагностику

Расширяется ассортимент противотуберкулезных препаратов, что обусловлено социальным заказом, связанным с наблюдаемым в последние десятилетия ростом заболеваемости туберкулезом в Республике Беларусь, в том числе и у детей, и быстрым распространением полирезистентных форм микобактерий. Объединение выпускает таблетки изониазида, 10%-ый раствор изониазида для инъекций, капсульную форму рифампицина. Нами разработана и внедрена новая детская лекарственная форма антибиотика рифампицина – Глюрифтор – гранулы по 0,05 и 0,1 г для получения суспензии, осуществляется промышленный выпуск препарата «Рифампицин 0,15 г для инъекций», предусматривается разработка и освоение выпуска комбинированных препаратов на основе рифампицина, изониазида и пирозинамида. Планируется выпуск антибиотиков из группы фторхинолонов, которые обладают высокой активностью против микобактерий по сравнению с другими противотуберкулезными препаратами, что препятствует быстрому появлению устойчивых форм микроорганизмов.

Внедрен в производство Биен, уникальный препарат на основе этиловых эфиров ненасыщенных жирных кислот, получаемых микробиологическим синтезом

Биен успешно применяется при лечении ран, ожогов, кожных заболеваний в виде линимента и мазей. В комплексной терапии атеросклероза, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки биен применяется в виде мягких желатиновых капсул. В данном случае освоено полный

технический цикл от синтеза субстанции до изготовления лекарственной формы.

Освоено производство ряда препаратов на основе животного и растительного сырья – апротинин, овомин, пантокрин, мукосат, бальзамы “Тонус” и “Витаминизированный”, таблетки валерианы.

Необходимо особо отметить новый оригинальный препарат овомин – высокоэффективный ингибитор протеаз. Производится препарат по принципиально новой технологии с использованием нового вида сырья. Разработка запатентована в РФ и патентуется в РБ. Получен европейский патент на Ронасан.

Проводятся работы по созданию комбинированных фитопрепаратов, обладающих адаптогенными и биостимулирующими свойствами на основе имеющегося в Беларуси сырья (женьшень, эхинацея, солодка). Препарат Фитонсол (женьшень, солодка) зарегистрирован, проходит клинические испытания Эхингин (эхинацея, женьшень).

Разрабатывается препарат на основе сердечных гликозидов, полученных из кожного секрета жаб.

Завершены клинические испытания и зарегистрирован препарат Касолин, выпускаемый на основе бобровой струи и используемый в качестве средства для коррективки нарушений репродуктивной и эректильной функции у мужчин.

В настоящее время номенклатура выпускаемых объединением препаратов составляет около 300 наименований.

Более 100 из выпускаемых лекарственных средств уже зарегистрированы в России, Украине, в республиках Прибалтики и Армении и др. В Индии зарегистрирован препарат Фиброкиназа, на регистрации находится препарат Овомин.

НФЦ оснащен современным аналитическим оборудованием, которое используется при проведении научно-исследовательских работ и для контроля качества выпускаемых препаратов. Аналитическая база позволяет вести контроль с использованием методов спектрометрии (ИК, УФ, ЯМР, ПМР), хроматографии (ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ), иммуноферментного анализа и других современных средств аналитического контроля.

Разработка и внедрение новых лекарственных препаратов осуществляется при постоянном сотрудничестве с научно-исследовательскими

организациями Национальной Академии наук, Министерством здравоохранения и университетами. Не утрачены творческие связи с коллективами многих научно-исследовательских организаций России, плодотворное сотрудничество с которыми успешно продолжается.

Большое внимание на ОАО «Белмедпрепараты» уделяется качеству выпускаемой продукции.

Ведутся работы по созданию системы обеспечения качества, проводится поэтапное внедрение Республиканских методических указаний «Надлежащая производственная практика. Правила производства и контроля лекарственных средств». Разработана программа и проводится сертификация производства инсулиновых препаратов на соответствие нормам GMP. В полной мере этим нормам соответствуют производственные помещения по приготовлению, розливу и упаковке лекарственных форм инсулина. Документально обеспечена установочная квалификация системы кондиционирования воздуха данного производства. Помещения для асептического розлива соответствуют международным требованиям по классам чистоты, что подтверждается мониторингом. ОАО «Белмедпрепараты» располагает опытом международного сотрудничества в части подтверждения соответствия процесса упаковки лекарственных форм инсулина нормам GMP. Создан полный пакет документов (инструкции и стандартные операционные процедуры), описывающих производственную деятельность и систему обеспечения качества.

В соответствии с разработанной Программой научно-технического сотрудничества с фирмой «SPOFA» (Чехия) утвержденной Постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 1966 от 20 декабря 1999 года мероприятиями в текущем году предусматривается проведение аудита и получение от Государственного института по контролю лекарственных средств Чешской республики Международного сертификата на соответствие производства Европейским стандартам GMP.

Важным этапом внедрения норм GMP на ОАО «Белмедпрепараты» стали работы по аккредитации испытательных лабораторий на техническую компетентность. По результатам проверки Белорусского института метрологии был выдан аттестат аккредитации от 18 декабря 2000 года, подтверждающий соответствие технической компетентно-

сти лабораторий требованиям Национальной системы аккредитации Республики Беларусь, по всем методам контроля лекарственных средств.

Получение высокоэффективных лекарственных средств, соответствующих требованиям сегодняшнего дня, невозможно без разработки и внедрения новых технологий. Появление принципиально новых технологий явление редкое и, как правило, становится возможным благодаря соединению результатов фундаментальных исследований и новых технических решений. К такому ряду можно отнести разработанную и внедренную на ОАО «Белмедпрепараты» радиационно-химическую технологию получения кровезаменителей.

Для разработки кровезаменителя нового поколения Ладпуллина, получаемого на основе ферментативно расщепляемого полисахарида, представляющего собой  $\alpha$ -1,4;  $\alpha$ -1,6 глюкан, выполнены работы по селекции штамма. Это позволило достичь выхода субстанции по отношению к субстрату 60% (для сравнения – декстран – 30-35%).

Направленный микробиологический синтез позволил получить пуллулан с заданными молекулярно-массовыми и вязкостными свойствами, гомогенный по составу. Достигнута полная утили-

зация сахарозы – как глюкозы, так и фруктозы (при синтезе декстрана утилизируется только глюкоза).

Выделенный и очищенный нативный пуллулан подвергают радиационно-химическому воздействию, при этом получают узкую по молекулярно-массовому распределению клиническую фракцию с необходимой молекулярной массой и вязкостью. Отпадает необходимость во фракционировании – что сберегает 30% субстанции.

Радиационно-химическая модификация приводит к образованию новых функциональных групп в молекулах пуллулана – карбоксильных,  $\alpha$ -оксикетонных, альдегидных. В свою очередь это приводит к компактизации макромолекул и увеличению гибкости полимерных цепей. При этом улучшаются реологические и гидродинамические свойства препарата.

Созданная лекарственная форма – 6%-ный раствор пуллулана (молекулярная масса – 60 тыс. Да, характеристическая вязкость – 0,230, относительная вязкость – 2,8, pH 5,7) обладает хорошими антиадгезивными, антиагрегационными свойствами, обладает способностью расщепляться  $\alpha$ -амилазой крови до низкомолекулярных фрагментов. Лекарственная форма стерильна, апиrogenна, нетоксична, не реактогенна. Срок хранения 2 года.

**Н.Е. Чичук**

## **РАЗВИТИЕ АПТЕЧНОЙ СЛУЖБЫ В 20-м СТОЛЕТИИ В РЕСПУБЛИКЕ И МИНСКЕ**

Завершилось 2 тысячелетие и 20-е столетие, поэтому говоря по теме нашей конференции “Фармация Беларуси на рубеже веков” позволюте мне сделать экскурсию по истории развития аптечного дела за прошедшие 100 лет, используя данные диссертации патриарха Белорусской фармации Урванцева И.Ф.

В 1915 г. в Минской губернии, в состав которой входили 9 уездов, площадь которой составляла 42,3% теперешней Беларуси, было 106 аптек, из которых в Минском уезде – 22 аптеки, в т.ч. в г.Минске 14 аптек. Аптеки были частные, за исключением 3-х, в т.ч. в Минске, в Барановичах, в м.Щедрин Бобруйского уезда.

Декрет о национализации аптек был издан

правительством Белорусской ССР 29 января 1919г. (т.е. месяц спустя после подписания декрета В.И.Лениным).

С 1 марта 1921 года был введен бесплатный отпуск лекарств по рецептам.

С введением в 1921 г. НЭП и переходом аптечной сети на хозрасчет в 1922 г. 72 нерентабельные аптеки в селах и местечках были переданы в аренду частным лицам.

Национализация аптек в основном была завершена в 1925-1926 гг.

Империалистическая и гражданская война, оккупация республики немцами и белополяками, налёты различных банд привели к тому, что часть аптек оказались разграбленными, к тому же во время национализации некоторые аптеки слились с больницами, таким образом сеть аптек по сравнению с довоенным сократилась вдвое.

Единой системы руководства аптечным делом и организации снабжения медикаментами не было, хотя в крупных городах (Минск, Витебск,